

Approved For Release STAT
2009/08/31 :
CIA-RDP88-00904R000100130

SECRET

Approved For Release
2009/08/31 :
CIA-RDP88-00904R000100130

SECRET



Вторая Международная конференция
Организации Объединенных Наций
по применению атомной энергии
в мирных целях

A/CONF.15/P/2238
USSR
ORIGINAL: RUSSIAN

Не подлежит оглашению до официального сообщения на Конференции

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕЙКОЦИТНОЙ
И ТРОМБОЦИТНОЙ МАССОЙ

А.А.Багдасаров, Ф.Р.Виноград-Финкель,
М.О.Раушенбах, М.П.Богоявленская, Р.И.Родина,
Б.Ф.Беляева, Г.М.Абдуллаев, Н.Я.Лагутина

Лучевая терапия больных с злокачественными опухолями нередко осложняется развитием лучевой болезни, что в ряде случаев не позволяет закончить курс лечения и тем самым достигнуть излечения больного. С целью профилактики лучевой болезни с успехом применяются различные фармакологические средства: тезан, пентоксил, лейко-ген, антианемин, камполон и др., а также переливание консервированной крови. В более редких случаях, особенно после повторных курсов лучевой терапии или при повышенной чувствительности больных к проникающему излучению, применяемые средства не оказывают нужного эффекта.

В Центральном Институте гематологии и переливания крови в течение ряда лет проводятся клинические исследования по изучению патогенеза и лечения лучевой болезни, возникшей в связи с лучевой терапией, и экспериментальное изучение острой формы лучевой болезни, причем в основе комплекса лечебных мероприятий лежит применение крови и ее компонентов, в частности лейкоцитной и тромбоцитной массы.

Как известно, одним из наиболее характерных проявлений различных форм лучевой болезни являются нарушения со стороны кроветворения. В большинстве случаев при лучевой терапии, особенно со второй половины курса лечения, развивается лейкопения, при тяжелых формах заболевания падает количество тромбоцитов, а у некоторых больных

-2-

развивается анемия с наклонностью к макроцитозу и уменьшению сферического индекса эритроцитов. У таких больных в костном мозгу наблюдается обеднение зрелыми элементами белого ростка, угнетение созревания элементов белого ряда с преобладанием недифференцированных элементов; увеличивается процентное содержание ретикулярных и плазматических клеток и гемогистобластов. Наблюдается относительное увеличение процентного содержания эритронормобластов.

Мегакариоцитарный росток существенных изменений не обнаруживает, но отмечается недостаточная отшнуровка тромбоцитов. Наиболее разким изменениям подвергается белый росток. Это выражается в нарушении гранулопозза и выраженной лейкопении.

У больных лучевой болезнью, продолжающих получать лучевую терапию, отмечается лейкоидения с относительной лимфоцитопенией. У больных, длительное время уже не подвергающихся воздействию ионизирующей радиации, картина периферической крови характеризуется стойкой нейтропенией и относительным лимфоцитозом.

Под нашим наблюдением находились 250 больных в основном с рецидивирующими формами рака молочной железы, женской половой сферы, лимфогрануломатоза, лимфосаркоматоза и др., потребовавших повторных курсов лучевой терапии. Более половины больных получили более 3 курсов лучевой терапии в течение 2-3 лет, остальные 2-3 курса лечения. 10 больных получили всего 1 курс лучевой терапии с невысокой общей дозой, после чего развились стойкие нарушения со стороны органов кроветворения, что указывает на их индивидуальную повышенную чувствительность к ионизирующему излучению.

Все больные были переведены из других лечебных учреждений, где им во время лучевой терапии или после ее окончания безуспешно давались различные фармакологические средства в сочетании с трансфузиями консервированной крови.

Из 250 больных 108 продолжали лучевую терапию и 142 лечились через различные сроки после окончания лучевой терапии.

В Центральном институте гематологии и переливания крови больным применялись повторные переливания лейкоцитной массы, заготовленной преимущественно из консервированной без цитрата крови, с помощью ионобменных адсорбентов, чем достигалась более длительная сохранность жизнеспособности лейкоцитов или лейкоцитной массы, получаемой из свежезаготовленной глюкозоцитратной крови. В лейкоцитной массе содержится также некоторое количество тромбоцитов (до 30% от исходного их содержания в крови).

2659-34

-3-

Одна доза переливаемой лейкоцитной массы, заготовленная из 450 мл крови, содержала в среднем 2 млрд лейкоцитов. Переливалась лейкоцитная масса как свежезаготовленная, так и консервированная. При значительном снижении тромбоцитов (до 100 000 и ниже) дополнительно применялись трансфузии тромбоцитной массы. Во всех случаях учитывалась групповая и резус-совместимость. Количество переливаний, необходимое для положительного результата у различных больных, варьировало от 3 до 8.

В комплексе терапевтических мероприятий, где трансфузии лейкоцитной и тромбоцитной массы являлись ведущими, применялись также средства, уплотняющие сосудистую стенку, средства дезинтоксикации и десенсибилизации организма.

У большинства больных (80%) получены хорошие результаты, особенно если учесть тяжесть основного страдания, по поводу которого они получали лучевое лечение. Общее количество лейкоцитов у больных значительно повышалось. У некоторых больных несмотря на резко выраженную лейкопению, доходившую до 650 лейкоцитов в 1 мм³, после лечения число лейкоцитов возросло до нормы. Вместе с ростом общего числа лейкоцитов имело место нарастание гранулоцитов и тромбоцитов, а лейкоцитарная формула приближалась к нормальной, что видно из рис.1, где приведена динамика гемопоэза больной Б. с диагнозом рак молочной железы после лучевой терапии.

В костном мозгу к концу лечения наблюдалось увеличение числа более зрелых элементов белого ряда (юные и миэлоциты) и относительное уменьшение элементов красного ряда.

Около 20% больных были выписаны из клиники без улучшения состояния кроветворения, хотя и со значительным улучшением общего состояния. Однако при дальнейшем амбулаторном наблюдении за этими больными была выявлена постепенная нормализация периферической крови, наступающая через 2-3 месяца после выписки из клиники.

Отдаленные наблюдения за этими больными показали, что достигнутые в результате лечения восстановление числа лейкоцитов и нормализация лейкоцитарной формулы у многих больных носят стойкий характер, однако у других наблюдались рецидивы лейкопений под влиянием случайных причин или повторной лучевой терапии.

Проведенное лечение позволяет завершать у больных лучевую терапию с достаточной дозой и достигать излечения основного опухолевого процесса. Примером может служить история болезни больной К.

2659-34

-4-

Больной 39 лет, с 1952 г. проведено 2 курса лучевой терапии (рентгено- и телегамматерапии) с целью профилактики после радикальной ампутации по поводу рака правой молочной железы, а затем по поводу метастазов в надключичные лимфатические узлы.

В 1954 г. больная оперирована по поводу рака левой молочной железы. Послеоперационная рентгенотерапия была отсрочена из-за стойкой лейкопении и начата лишь в феврале 1955 г., но снова была прервана из-за рецидива лейкопении. Нами амбулаторно была начата гемотерапия в виде вливаний лейкоцитной массы. Лейкопения вначале стойко удерживалась в пределах 3600 в 1 mm^3 , что видно на рис. 2, отмечалась лимфоцитопения (6%) и умеренная тромбоцитопения. Затем число лейкоцитов постепенно повысилось до 4000 в 1 mm^3 , что позволило начать телегамматерапию. Лечение переливаниями лейкоцитной массы продолжалось и во время курса лучевой терапии, который закончен с количеством лейкоцитов, равным 7150 в 1 mm^3 . Через полгода больному из-за рецидива опухоли вновь был назначен курс лучевой терапии. В процессе лечения число лейкоцитов снизилось, как видно на рис. 3, снова до 2600 и появились другие симптомы лучевой болезни. Лечение было прервано, и больная повторно направлена в нашу клинику, где курс амбулаторного лечения переливаниями лейкоцитной массы был повторен, при этом лучевое лечение продолжалось. Общее состояние больной улучшилось, все явления лучевой интоксикации (резкая общая слабость, диспептические явления, потеря аппетита, одышка, приступы удушья, обмороки) прекратились. Число лейкоцитов, остававшееся некоторое время еще в пределах 2600 в 1 mm^3 , постепенно нарастало и через 2 недели достигло 4900 в 1 mm^3 и стойко удерживалось на этом уровне в течение последующего двухлетнего наблюдения.

Нами установлено, что повторное внутривенное введение лейкоцитной массы, начатое почти с самого начала проведения лучевой терапии, позволяет во многих случаях предупредить развитие лейкопении и других нарушений гемопоэза.

В качестве иллюстрации приводим выписку из истории болезни. Больная М., 31 года, получала курс рентгенотерапии в послеоперационном периоде, после радикальной мастэктомии (суммарная доза 9650 р.). Одновременно с лучевой терапией в Центральном институте гематологии и переливания крови проводилась гемотерапия с профилактической целью. К этому времени количество лейкоцитов составляло 5170 в 1 mm^3 (лимфоцитопения - 12%; умеренная тромбоцитопения -

9650-34

-5-

40%). Лечение закончено при нормальном количестве лейкоцитов ($6325 \text{ в } 1 \text{ мм}^3$) и нормальной лейкоцитарной формуле (рис.4).

Приведенные данные позволяют нам высказать мнение, что гемотерапевтические средства, особенно трансфузии лейкоцитной массы, являются не только эффективным методом лечения больных с лейкопенией лучевого происхождения, но и средством профилактики развития стойкой лейкопении при проведении лучевой терапии. Они оказывают заместительное и высокое стимулирующее лейкопоэз действие и снабжают организм пластическим материалом для новообразования лейкоцитов.

* * *

Изучение эффективности трансфузий лейкоцитной и тромбоцитной массы при острой форме лучевой болезни проводилось в экспериментальных условиях на собаках.

Животные подвергались тотальному облучению рентгеновыми лучами в дозе $L D_{95}$, что, как известно, неизбежно приводит к развитию тяжелой формы острой лучевой болезни со смертельными исходами в 95-100% случаев.

Под опытом находилось 45 собак, из числа которых на 14 животных проводилось лечение лейкоцитной массой в комплексе с вливаниями белкового раствора - коллоидного инфузина, 10 животных подверглись лечению тромбоцитной массой, а 21 собака служила контролем.

Все контрольные животные погибли на 8-14-е сутки при явлениях типичной картины острой лучевой болезни с характерными нарушениями со стороны системы крови и развитием обширных геморрагий в легких и кишечнике.

В периферической крови наблюдалась прогрессирующая лейкопения, доходящая до 200 клеток в 1 мм^3 крови в первые двое суток главным образом за счет лимфоцитов, а затем в период наиболее глубокой лейкопении к 5-7-м суткам преимущественно за счет гранулоцитов.

В первые 2-3 суток после облучения отмечался небольшой тромбоцитоз (до 70%), после чего количество пластинок прогрессивно падало, снижаясь к 8-12-м суткам до 6-7%.

В костном мозгу в первые сутки наблюдалась картина ускоренного созревания гранулоцитов и отшнурования тромбоцитов при значительном снижении числа молодых, потентных к делению клеток (гемоцитобластов, миэлобластов, эритробластов, мегакариобластов). Затем к 5-7-м суткам наблюдалось резкое обеднение костного мозга ядерных

2659-34

-6-

ми элементами всех ростков кроветворения с одновременным резким увеличением числа ретикулярных и плазматических клеток. К моменту гибели животных обычно наблюдалась картина полной аплазии костного мозга.

В первой серии опытов на 14 собаках изучалось лечебное действие трансфузий лейкоцитной массы на фоне вливаний белкового раствора - коллоидного инфузина.

При этом мы исходили из тех соображений, что введение физиологически полноценных лейкоцитов будет способствовать повышению неспецифического иммунитета, стимуляции кроветворения и, за счет частично разрушающихся лейкоцитов, доставке организму пластического материала для лейкопоэза. Кроме того, как уже говорилось выше, в лейкоцитной массе содержалось некоторое количество тромбоцитов, что должно оказывать благоприятное действие на систему свертывания крови.

Коллоидный инфузин, согласно имеющимся фактическим данным, обладает способностью понижать проницаемость сосудов, что является крайне важным в борьбе с геморрагиями.

Трансфузии лейкоцитной массы начинались с 6-7-го дня после облучения, т.е. в период наступления наиболее выраженной лейкопении, а затем повторялись через 1-2 дня, всего в количестве 5-II вливаний в зависимости от тяжести клинической картины заболевания.

В каждой дозе лейкоцитной массы содержалось в среднем по 1 миллиарду лейкоцитов.

Коллоидный инфузин переливался капельным методом по 10 мл на 1 кг веса животного, начиная с 1-2-го дня после облучения, а затем через день. Всего производилось 5-7 трансфузий.

Кроме того, собаки получали ежедневно по 200 000 единиц пенициллина.

Этот комплекс лечебных мероприятий оказался весьма эффективным (из 14 собак выжило 12).

У всех животных развилась типичная картина острой лучевой болезни, но в более легкой форме, чем у контрольных. Число лейкоцитов в периферической крови не снижалось ниже 400 в 1 мм^3 , причем после каждой трансфузии лейкоцитной массы наблюдался кратковременный прирост числа лейкоцитов. На более высоком уровне сохранялось содержание в крови тромбоцитов и ретикулоцитов.

В костном мозгу не наблюдалось столь значительного опустошения

2659-34

-7-

и в меньшей степени были выражены ретикулярная гиперплазия и плязматизация.

Для иллюстрации приводим микрофотоснимок пунктатов костного мозга, взятого на 10-й день у контрольной и леченой собаки.

У контрольной собаки (рис.5) в костном мозгу наблюдается скопление ретикулярных клеток и отсутствие элементов белого и красного ряда.

У леченой собаки (рис.6) в этот период наблюдается активное кроветворение, особенно красного ростка.

Важно отметить, что у леченых собак геморрагии или вовсе не наблюдалось, или же они были выражены весьма слабо.

Естественно было предположить, что одним из факторов, предотвращающих развитие геморрагий у наших собак, является переливание тромбоцитов, содержащихся в небольшом количестве в лейкоцитной массе.

Теперь уже очевидно, особенно благодаря работам Кронкайта, Б.А. Кудряшова, что в развитии геморрагий при лучевой болезни важную, а может быть решающую роль, играет недостаток пластинок. Эксперименты Кронкайта и Бречера, а также Б.А. Кудряшова, указывают на определенную терапевтическую эффективность переливания тромбоцитов, в результате чего уменьшается кровоточивость.

В специальных опытах на 20 собаках мы изучали в динамике развитие острой лучевой болезни (после облучения животных дозой LD_{95}) изменения свертывающей системы крови по следующим показателям: время свертывания крови, время реагализации, тромбиновое время, активность тромбокиназы, количество фибринина, ретрактивную способность кровяного сгустка, микрогепариновый тест, свесодный гепарин. Особое внимание было удалено исследованию тромбоцитов, а именно: их числа, формулы и структуры, изучаемой с помощью электронной микроскопии.

Результаты исследований позволяют сделать вполне закономерные выводы о том, что острое лучевое поражение неизбежно приводит к резкой тромбоцитопении и изменению структуры тромбоцитов. Для сравнения приводим электронно-микроскопические снимки тромбоцитов собаки до облучения и в разгаре заболевания.

На рис.7 представлены нормальные тромбоциты с хорошо выраженным псевдоподиями, грануломером и гиаломером.

Как видно на рис.8, при лучевой болезни резко изменяется струк-

2659-34

--8--

тура тромбоцита : отсутствуют псевдоподии , поверхность его гладкая.

Как следствие тромбоцитопении наблюдается снижение тромбопластической активности крови, хотя активность тромбокиназы в каждом тромбоците не изменяется. Отмечено также резкое снижение, а иногда и полное отсутствие ретрактильности кровяного сгустка (рис.9).

Вместе с тем в некоторых случаях наблюдалось накопление в крови гепариноподобных веществ.

Все эти изменения были выражены особенно резко в период развития геморрагий.

Таким образом, наши исследования также свидетельствуют о том, что в развитии геморрагий при остром лучевом поражении важную роль играют количественные и качественные изменения пластинок.

Наглядным подтверждением этого положения служат опыты с лечением острой лучевой болезни собак переливанием тромбоцитной массы. 10 собакам, подвергшимся облучению рентгеновыми лучами в дозе

$L D_{95}$, начиная с 3-4-го дня после облучения, производились трансфузии свежезаготовленных физиологически полноценных тромбоцитов, всего 3-5 раз с интервалами в 3 дня. Разовая доза составляла 50-70 млрд. тромбоцитов.

В результате трансфузий наблюдалось повышение тромбопластической активности крови и ретрактильности кровяного сгустка до нормальных показателей (рис.10). У леченых таким образом собак не наблюдалось развития геморрагий и 8 из 10 собак выжило.

Пока еще не совсем ясно, каков механизм лечебного действия тромбоцитов, т.е. восполняется ли дефицит пластиночных факторов за счет введенных здоровых тромбоцитов или вследствие стимуляции тромбопластинообразования в больном организме.

Дело в том, что повышение тромбопластической активности крови отмечается значительно раньше, чем начинается прирост числа тромбоцитов. Но вместе с тем при помощи методов радиоактивных индикаторов (C^{51}) удалось установить, что перелитые тромбоциты, хотя бы частично можно обнаружить в крови реципиента до 7 суток после трансфузии.

* *

Таким образом, наш опыт применения лейкоцитной и тромбоцитной массы при лучевых поражениях позволяет сделать вывод о том, что при лучевой терапии наиболее важное значение имеют трансфузии лейкоцитной массы, а при лечении острой лучевой болезни несомненный терапевтический эффект оказывают трансфузии лейкоцитной и, особенно, тромбоцитной массы.

42659-34

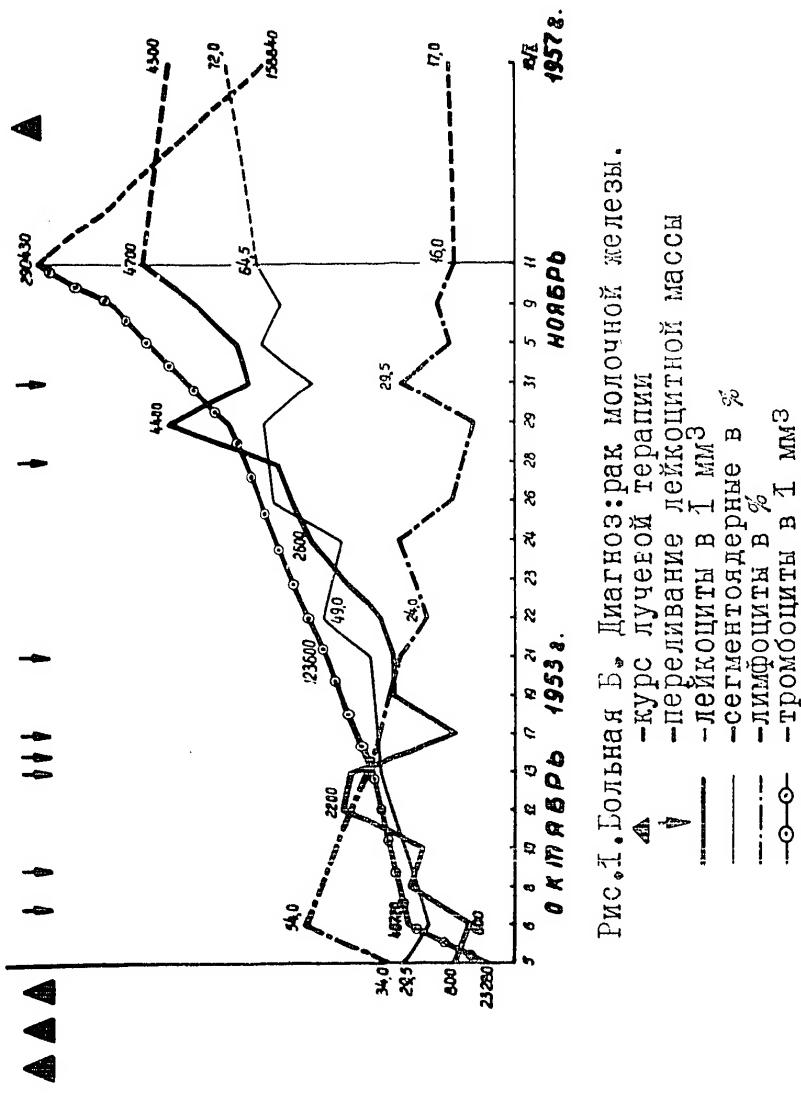


Рис. I. Больная Б. Диагноз: рак молочной железы.

- курс лучевой терапии
 - переливание лейкоцитной массы
 - лейкоциты в 1 ММЗ
 - сегментоядерные в %
 - лимфоциты в %
 - тромбоциты в 1 ММЗ

- 10 -

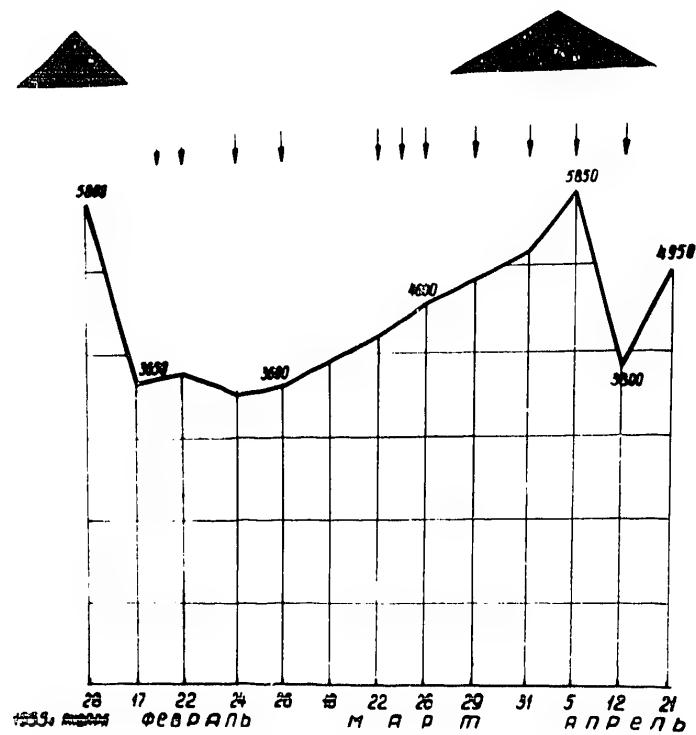


Рис.2. Больная К. Диагноз: рак обеих молочных желез.

- ▲ - курс лучевой терапии
- ↓ - переливание лейкоцитной массы
- лейкоциты в 1 MM^3

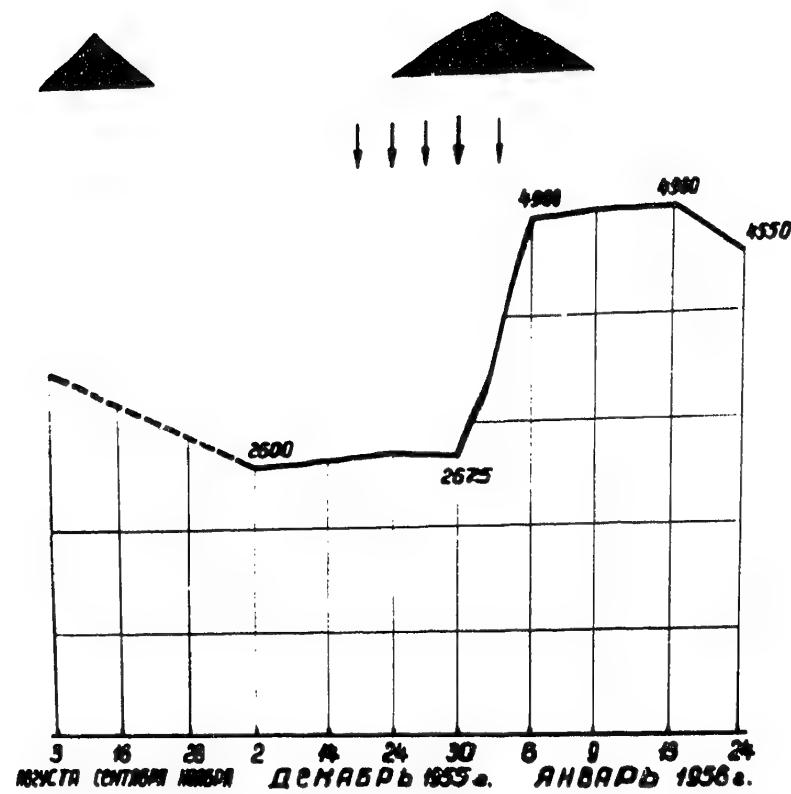


Рис.3. Больная К. Диагноз: рак обеих молочных желез.

- ▲ - курс лучевой терапии
- ↓ - переливание лейкоцитной массы
- лейкоциты в I mm^3

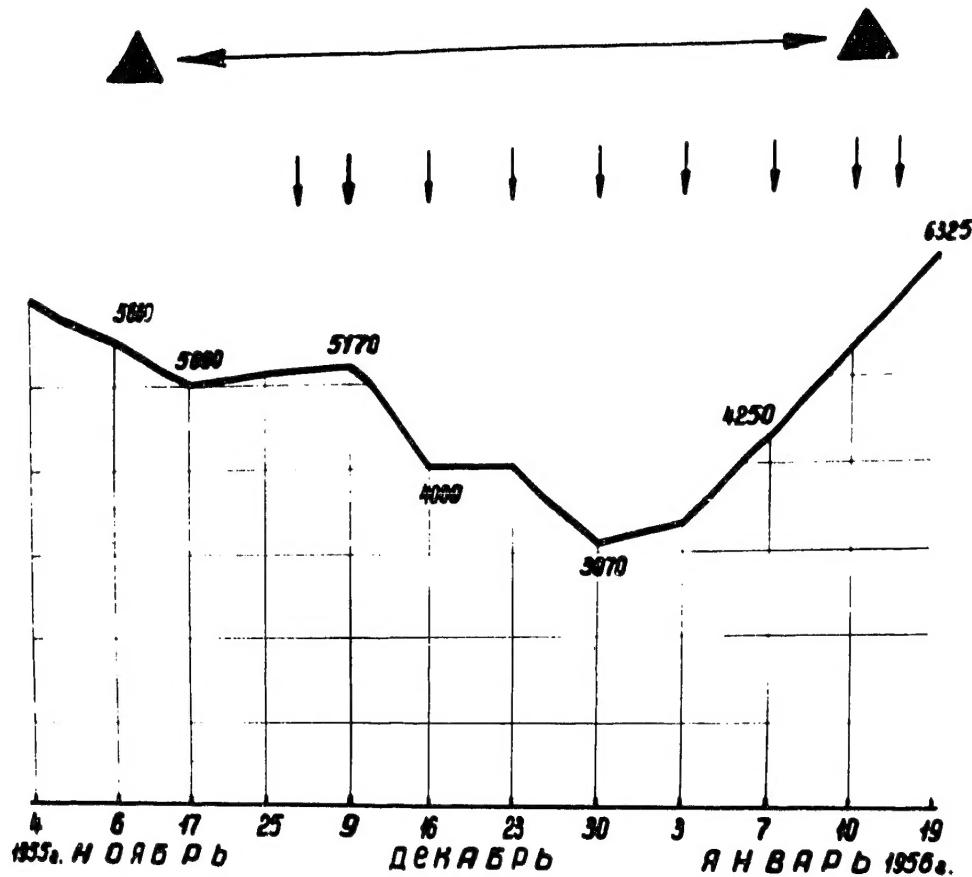


Рис.4. Больная М. Диагноз: рак молочной железы.

- ▲ - курс лучевой терапии
- ↓ - переливание лейкоцитной массы
- - лейкоциты в 1 mm^3

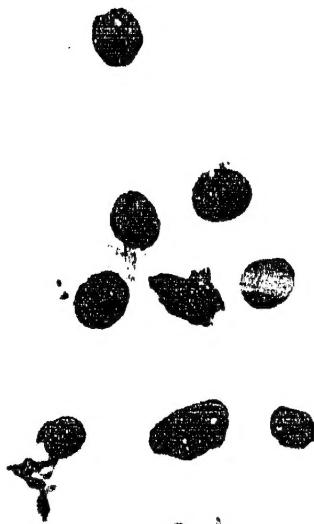


Рис.5. Микрофотоснимок костного мозга - скопление ретикулярных клеток



Рис.6. Микрофотоснимок костного мозга - активация красного ростка



Рис.7 Нормальный тромбоцит



Рис.8.Изменение структуры тромбоцита: гладкая поверхность, отсутствие псевдоподий

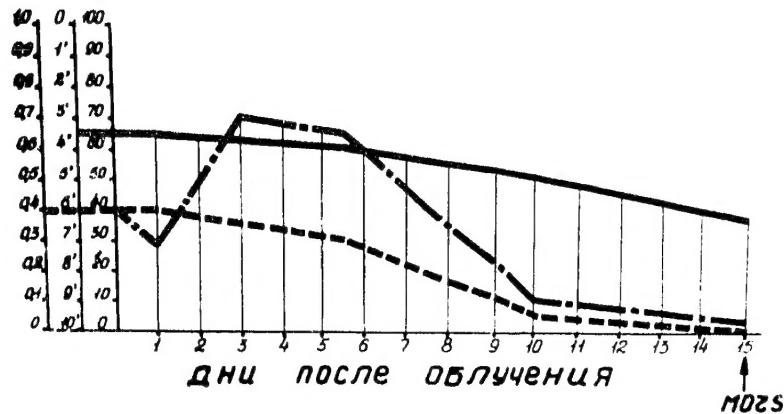


Рис.9. Свертывающая система крови при острой лучевой болезни.

— время рекальцификации
- - - тромбоциты
- - - ретракция сгустка

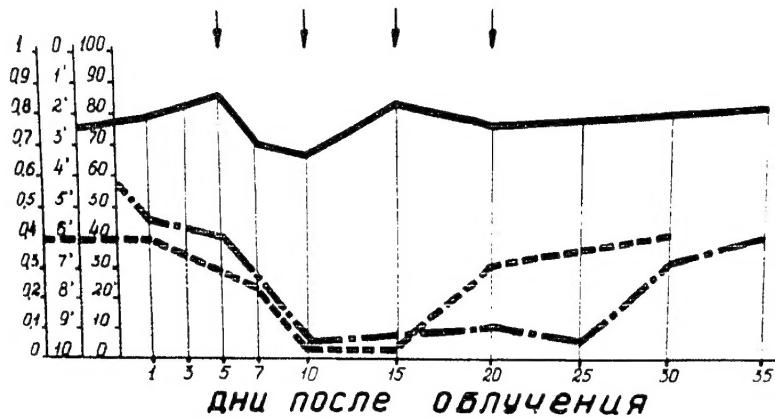


Рис.10. Свертывающая система крови при лечении тромбоцитной массой

↓ - переливание тромбоцитной массы
— время рекальцификации
- - - тромбоциты
- - - ретракция сгустка